15.

Niet in den handel.

VEREENIGING SECTIES VOOR WETENSCHAPPELIJKEN ARBEID.

VOORDRACHTEN GEHOUDEN VOOR DE MEDISCHE EN NATUUR-PHILOSOPHISCHE STUDENTEN DER UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM.

N°. 1. ELIE METCHNIKOFF

DE L'INSTITUT PASTEUR à PARIS.

RÉACTIONS PHAGOCYTAIRES.

12 NOVEMBER 1904 IN DE AULA DER UNIVERSITEIT

VEREENIGING SECTIES VOOR WETENSCHAPPELIJKEN ARBEID.

VOORDRACHTEN GEHOUDEN VOOR DE MEDISCHE EN NATUUR-PHILOSOPHISCHE STUDENTEN DER UNIVERSITEIT VAN AMSTERDAM.

N°. 1. ELIE METCHNIKOFF

DE L'INSTITUT PASTEUR à PARIS.

RÉACTIONS PHAGOCYTAIRES.

12 NOVEMBER 1904 IN DE AULA DER UNIVERSITEIT

Le Comité du cercle des étudiants en médecine d'Amsterdam m'a demandé de faire une conférence sur les réactions phagocytaires. Après des hésitations de toutes sortes j'ai accepté avec plaisir de vous entretenir sur ce sujet qui me préoccupe depuis plus de 20 ans. Il y a un charme très grand pour quelqu'un qui est au bout de sa carrière de s'entretenir avec une jeunesse qui a encore toute une vie devant elle et à laquelle on désirerait communiquer l'interêt et l'ardeur que l'on a soi-même pour les recherches scientifiques.

Il y a encore une raison particulière qui me rend agréable de causer avec vous. C'est la circonstance que nous nous trouvons à l'endroit où l'immortel LEEWENHOEK, encore jeune apprenti, étudia l'art de polir les lentilles, ce qui l'amena à la découverte de ce monde nouveau qui est le monde des microbes.

C'est à coté d'ici, à Delft, qu'il observa pour la première fois les êtres microscopiques qui pullulent dans notre corps et autour de nous. Cette découverte si importante ne tarda pas à provoquer des théories sur l'origine des maladies. Le fait que les êtres microscopiques abondent dans les matières organiques en putréfaction et l'analogie depuis longtemps prévue entre les putréfactions et les maladies, ont suggéré l'idée que ces dernières étaient aussi l'œuvre de petits animalcules, découverts par LEEUWENHOEK.

Cette théorie, émise par beaucoup de savants indépendamment les uns des autres, était cependant très difficile à démontrer. Il a fallu un travail de plus d'un siècle pour prouver que la putréfaction et les fermentations en général étaient réellement dues à l'intervention des infiniment petits. Après des hésitations nombreuses la science a accepté avec PASTEUR que ces altérations des matières organiques ne se pro-

duisaient que sous l'influence des microbes. Mis à l'abri de ces êtres microscopiques, les liquides organiques les plus instables, tels que le sang, l'urine, le lait, restent indéfiniment inaltérés et ne subissent ni fermentation, ni putréfaction. Il n'y a pas de génération spontanée de microbes dans ces liquides et il faut qu'ils viennent du dehors pour provoquer les fermentations. Une fois que les microbes appropriés, venus du dehors, se sont mis en contact avec les liquides organiques, ceux-ci subissent inévitablement les altérations profondes qui constituent les fermentations ou la putréfaction.

L'étude de ces altérations, poursuivie par PASTEUR pendant une série d'années, suggéra aux médecins l'idée d'appliquer les résultats obtenus aux maladies infectieuses. De même que des microbes venus du dehors provoquent dans les matières organiques les fermentations alcoolique, lactique, butyrique ou autres, de même la pénétration dans notre sang de microbes particuliers provoque des altérations qui caractérisent les maladies infectieuses, telles que le charbon, la fièvre intermittente, le choléra, la peste et autres affections.

Cette théorie, confirmée par la découverte des microbes pathogènes, faite surtout par DAVAINE, par KOCH et ses élèves, par PASTEUR et son école, conduisit à la doctrine que les maladies infectieuses ne naissent jamais spontanément dans l'organisme et ne se déclarent qu'à la suite de l'introduction des microbes venant du dehors. Le rôle de ces êtres microscopiques paraissait tellement prédominant que l'organisme était envisagé comme un milieu passif qui devait s'altérer aussi inévitablement qu'un liquide organique mis en contact avec les microbes des fermentations.

D'après cette idée les microbes pathogènes provoquent la maladie chaque fois qu'ils pénètrent dans le corps et, si l'organisme reste bien portant, il ne renferme pas le microbe pathogène. On vécut longtemps sur cette doctrine-là et pour démontrer le rôle pathogène d'un microbe, on s'efforçait de le trouver chez des malades et de prouver son absence chez les personnes saines. Dans la recherche de la cause du choléra asiatique, KOCH attribuait une grande importance au fait qu'il ne trouvait jamais le vibrion cholérique chez les individus indemnes de cette maladie. Lorsque son élève, LOEFFLER, chercha la cause de la diphtérie, la trouvaille chez un enfant bien portant d'un bacille identique à celui qui se rencontre chez les diphtériques, le fit hésiter à attribuer à ce microbe le rôle spécifique.

Dans la lutte contre les maladies infectieuses toute l'attention était concentrée sur la destruction des microbes chez le malade et

dans son entourage. On désinfectait les meubles, les teintures, le parquet, dans le but d'atteindre la cause du mal. Dans les opérations chirurgicales on cherchait à préserver l'opéré contre la pénétration des microbes en pulvérisant autour de lui des liquides antiseptiques. En même temps on considérait qu'une fois le malade guéri, les microbes pathogènes existant pendant sa maladie, étaient complètement détruits. De même on croyait les personnes bien portants incapables de renfermer ni de propager les microbes infectieux.

Un grand nombre de faits ont démontré que cette theorie était erronée et que son application donnait des fâcheux résultats. Un organisme guéri ou entièrement indemne peut contenir une quantité de microbes pathogènes et présenter par cela beaucoup plus de danger pour la propagation de la maladie que les meubles ou les murs de la chambre d'un malade. Le fait qui a paru si paradoxal à LOEFFLER a été retrouvé un grand nombre de fois. Le bacille de la diphtérie existe souvent dans la gorge des personnes saines et persiste pendant des semaines et même des mois chez des individus guéris de cette maladie. Incapable de nuire à ceux qui le portent ainsi, le bacille peut devenir la cause d'une maladie grave et même mortelle chez d'autres personnes. De même le vibrion cholérique et le bacille typhique se conservent pendant longtemps chez les individus guéris de ces maladies et se remontrent même ches des personnes qui n'en souffrent d'aucune façon.

Ces faits et une quantité d'autres semblables ont amené une grande modification dans les conceptions théoriques et pratiques en médecine. On considère à présent que dans la propagation des maladies infectieuses, les individus bien portants qui circulent librement au milieu de leurs semblables, sont beaucoup plus dangereux que les malades cloués à leur lit. De même on a acquis la certitude que les mains du chirurgien et de ses assistants constituent une source d'infection des plaies autrement plus redoutables que l'air qui entoure l'opéré.

Cette notion fondamentale, établie d'une façon incontestable, à savoir *que la présence des microbes pathogènes dans un organisme est parfaitement compatible avec la parfaite santé*, impose l'idée que pour contracter une maladie infectieuse il faut une disposition particulière. L'individu bien portant qui héberge dans sa gorge des bacilles de la diphtérie et qui n'en souffre nullement, n'accuse aucune disposition pour cette maladie, tandis qu'un autre qui a reçu du premier quelques uns de ces microbes et qui tombe malade à la suite, manifeste une disposition à la diphtérie.

*

Autrefois les notions sur la disposition ou la réceptivité dans les maladies infectieuses, ainsi que la notion corrélative d'une immunité contre les microbes pathogénes, étaient encore très vagues. Mais à présent elles ont acquis un assez grand dégré de précision. On sait bien que les agents qui provoquent les fermentations et qui occasionnent les maladies infectieuses sont des êtres microscopiques qui présentent entre eux une grande analogie. Mais on sait aussi que les milieux organiques qui subissent les fermentations et l'organisme vivant qui se trouve sous l'influence des microbes pathogènes, ne se ressemblent que d'une façon éloignée. L'organisme ne se comporte pas d'une façon passive comme un liquide organique: il accuse une résistance contre l'invasion des microbes et c'est cette résistance qui fait que dans certains cas l'organisme reste indemne, tandis que dans d'autres cas il succombe sous l'influence des germes pathogènes.

Il y a des exemples où la cause de la résistance est trés simple et facile à établir. Lorsqu'en faisant l'autopsie d'un tuberculeux on touche des parties souillées par les bacilles de KOCH avec des mains intactes, il ne s'ensuit aucun inconvénient; mais la même opération, faite avec des mains lésées d'une façon quelconque, peut amener la contagion et provoquer ce qu'on appelle „le tubercule anatomique". Dans un grand nombre d'autres cas la cause de la résistance est beaucoup plus difficile à déméler. On voit souvent dans une même famille, vivant en communauté et dans les mêmes conditions, certains membres qui contractent une tuberculose à marche rapide; d'autres qui sont atteints de la maladie chronique et presque bénigne et d'autres encore qui restent tout-à-fait bien portantes. Pourquoi le bacille de la tuberculose produit-t-il de si grands ravages chez les uns, sans faire beaucoup de mal aux autres? Pourquoi tant d'autres microbes restent-ils à l'état latent dans l'organisme pendant un temps souvent très long, sans occasionner de troubles appréciables, tandis qu'il suffit de quelque circonstance défavorable, comme le refroidissement ou le surchauffage, pour provoquer une maladie mortelle? On a souvent observé que la marche forcée des troupes pendant les fortes chaleurs provoque des cas de tétanos. M. VINCENT a étudié cette question et a établi que chez des animaux d'expériences les germes tétaniques peuvent rester inoffensifs pendant longtemps; mais suffit de surchauffer ces animaux pendant quelques heures pour faire éclater le tétanos mortel. Un grand nombre de faits semblables démontrent d'une façon indiscutable que, même après avoir franchi la peau et pénétré dans l'intimité de l'organisme, les microbes y rencontrent une opposition plus ou moins efficace.

Il nous est impossible de nous arrêter ici sur toutes les catégories de ces cas de résistance ; mais nous voulons attirer votre attention sur le moyen le plus important dont est muni l'organisme animal pour se défendre contre l'attaque des microbes pathogènes.

On a remarqué depuis longtemps que la guérison de certaines maladies est accompagnée de suppuration. Tout le monde sait que le rhume de cerveau au début est accompagnéucosit de més transparentes ; mais qu'au fur et à mesure de sa guérison le mucus nasal devient de plus en plus trouble et finit par être presque crémeux. La même chose s'observe dans les bronchites et les pneumonies. La pustule vaccinale est d'abord remplie d'un liquide transparent ; mais lorsqu'elle va guérir son contenu devient trouble. La transparence de ces produits morbides dépend de l'absence ou de la rareté des globules blancs, tandis que leur aspect trouble ou crémeux est dû à l'abondance de ces globules qui sont amenés à l'endroit malade par le courant sanguin.

Mais comme le pus accompagne aussi les maladies très graves qui se terminent souvent par la mort, depuis des temps très anciens on s'en méfiait et on pensait que tout ce qui se trouve dans le pus est nécessairement dangéreux pour la santé. Autrefois, lorsqu'on ne connaissait pas encore les méthodes délicates de recherches microbiologiques, on ne voyait dans du pus que des globules blancs, des leucocytes, dont on avait pû établir l'origine sanguine. On pensait que divers agents morbides provoquent des lésions inflammatoires des vaisseaux qui dans ces conditions laissent passer les globules blancs du sang. On voyait l'apparition de ces globules de mauvais œil et on s'ingéniait à trouver des moyens pour les empêcher de s'accumuler dans les parties malades. Lorsque plus tard on fit la découverte des microbes dans toutes sortes de suppurations, on se demanda si ce sont ces microbes ou bien les globules blancs qui rendent le pus si dangereux. Il a été facile de constater que les microbes isolés du pus et inoculés séparément sont capables de provoquer des maladies infectieuses plus ou moins graves, comme l'erysipèle et la furonculose et la tuberculose ; mais on a vu en même temps que l'introduction dans l'organisme des globules blancs, privés de microbes, n'amènent aucun inconvénient. La réputation injuste, faite à ces globules par l'ancienne médecine, a été complètement modifiée par les recherches nombreuses qui ont démontré d'une façon indiscutable que les leucocytes constituent l'arme principale de l'organisme pour lutter contre l'invasion des microbes. Lorsque ces

germes pathogènes pénètrent dans notre corps, il s'établit le plus souvent une inflammation locale qui n'est point la manifestation directe de l'action morbide, mais bien une réaction défensive de l'organisme. Les vaisseaux au voisinage de l'endroit envahi par l'ennemi se dilatent, le sang afflue en grande quantité et le ralentissement du courant sanguin permet aux globules blancs de franchir la paroi vasculaire et de se rendre le plus vite possible à la rencontre des microbes. Il se produit entre ces deux éléments — les microbes qui nous sont étrangers, et les globules blancs qui constituent une partie de notre corps — une véritable lutte pour l'existence. Les microbes agissent en produisant des poisons qui entravent l'activité des leucocytes et souvent les tuent, comme ils tuent aussi d'autres éléments de notre corps, tels que globules rouges ou les cellules nerveuses. Mais ce n'est que dans la minorité des cas que les leucocytes perdent la bataille. Beaucoup plus souvent ce sont eux qui remportent la victoire en dévorant et détruisant dans leur sein les microbes pathogènes. C'est précisément grâce à cette propriété que les leucocytes ont été désignés sous le nom de *phagocytes*, c. a. d. cellules voraces. Il faut que je vous dise de suite que tous les globules blancs ne remplissent pas de fonctions phagocytaires et que par conséquent il est impossible d'identifier les phagocytes avec les leucocytes. Parmi ces derniers il y a des cellules d'EHRLICH, des „Mastzellen", qui ne font jamais la chasse aux microbes ; il y a aussi dans le sang et la lymphe des petits lymphocytes qui, étant jeunes, sont encore incapables de toucher aux microbes. D'un autre coté il y a des phagocytes qui, sans être des globules blancs, attaquent bien les microbes pathogènes. Tels sont certaines cellules endothéliales, des cellules de la pulpe de la rate et de la moëlle des os et quelques autres éléments de notre corps. Ce sont des *phagocytes fixes* qui ne changent pas de place et qui peuvent être opposés aux *phagocytes mobiles* qui circulent dans la lymphe et dans le sang et qui passent si facilement dans les exsudats. Ces phagocytes mobiles ne sont donc autre chose que la majorité des globules blancs ou leucocytes, possédant soit un gros noyau, soit un seul noyau divisé en plusieurs lobes.

Tous les phagocytes, fixes ou mobiles, ont beaucoup de caractères, communes. Ce sont des éléments vivants de notre corps qui possèdent une sensibilité très fine pour apprécier les propriétés de leur entourage. Ils distinguent la composition des substances avec lesquelles ils se trouvent en contact, grâce à une sensibilité qui a été désignée sous le nom de *chimiotaxie*. Dans certains cas, cette chimiotaxie

provoque des mouvements actifs de la part des phagocytes mobiles vers les corps qui excitent cette sensation. Il s'agit ici de *chimiotaxie positive*. Cette même propriété peut être manifestée aussi par des phagocytes fixes. Seulement, comme ceux-ci sont incapables de se déplacer entièrement, ils envoient des prolongements de leur protoplasma vers les corps qui provoquent la sensation positive. Dans d'autres cas les phagocytes mobiles ne s'approchent pas des corps qui se trouvent en leur voisinage, de même que les phagocytes fixes n'envoient pas de prolongements vers ces corps. On parle alors de la *chimiotaxie négative*.

La chimiotaxie positive n'est que le prélude d'une série de manifestations vitales des phagocytes. Après s'être approché des corps qui provoquent en eux cette sensation, les phagocytes mobiles les entourent avec leur protoplasma et les englobent dans leur intérieur. Les phagocytes fixes arrivent au même résultat en s'incorporant des corps étrangers à l'aide de leurs prolongements protoplasmiques. Ces corps étrangers ne restent que rarement tout-à-fait intacts dans l'intérieur des phagocytes.

De beaucoup le plus souvent ils y subissent des modifications plus ou moins profondes et sont soumis à cet acte qui a été désigné sous le nom de la *digestion intracellulaire*. Les phagocytes se distinguent par un grand nombre de ferments solubles, dont les uns sont capables de coaguler certaines substances, telles que la fibrine, tandis que d'autres dissolvent des matières organiques. Grâce à ces propriétés, les phagocytes sont capables de saisir les microbes pathogènes et de les digérer dans leur intérieur. L'ensemble des fonctions phagocytaires se montre donc d'une très grande utilité dans la lutte de l'organisme contre les microbes infectieux et joue par conséquent un rôle très important dans la résistance de l'organisme contre les maladies microbiennes. Aussi il a été démontré que dans les cas où l'organisme reste indemne malgrè qu'il soit inoculé avec des bactéries nocives, la réaction phagocytaire est des plus intenses. Dans des cas au contraire où l'organisme succombe sous l'influence des microbes, cette réaction, ou phagocytose, est nulle ou très faible. Dans des infections rapidement mortelles, comme par exemple dans les septicémies des lapins et des poules, la réaction phagocytaire fait complètement défaut. Les microbes se développent à l'endroit ou ils se sont introduits, sans provoquer d'inflammation ni de réaction locale d'aucune sorte. Les phagocytes mobiles, manifestant la chimiotaxie négative, n'arrivent pas au lieu d'infection, n'englobent pas les mi-

crobes et, restant inactifs, leur permettent de pulluler abondamment et de tuer l'organisme au bont de quelques heures.

Les faits que je viens de résumer ont été constatés un très grand nombre de fois et dans une quantité de maladies infectieuses. Ils expriment donc bien une loi générale. Il y a cependant quelques cas qui paraissent être en contradiction avec cette règle. Ainsi dans la tuberculose les bacilles de KOCH sont souvent englobés en quantité dans l'intérieur des phagocytes, ce qui cependant n'empèche point la maladie de faire des progrès et d'aboutir souvent à une issue mortelle. Des faits analogues ont été observés dans la maladie provoquée par le bacille du rouget des porcs. Ces exceptions apparentes s'expliquent par le fait que les deux espèces de bacilles que je viens de mentionner se distinguent par une très grande resistance et quoique englobés par les phagocytes ils y conservent pendant longtemps leur vitalité et leur virulence. Ces faits démontrent seulement que, pour que la réaction phagocytaire soit réellement efficace, il faut que les phagocytes remplissent trois de leurs fonctions importantes : ils doivent d'abord manifester vis-à-vis des microbes une sensibilité positive ils doivent ensuite englober ces êtres pathogènes, et en dernier lieu ils doivent les digérer totalement ou au moins à un degré qui leur enlève tout pouvoir nocif. Mais, même en dehors de cela, il est facile de constater que chez les êtres sensibles à la tuberculose et au rouget des porcs la phagocytose est beaucoup moins intense que chez les êtres réfractaires à ces maladies. L'examen plus approfondi de ces prétendues exceptions ne sert qu'à confirmer la règle générale.

Si, au lieu de comparer la réaction phagocytaire chez des espéces sensibles et chez d'autres qui sont indemnes à l'action des mêmes microbes, nous nous adresserons aux individus de même espèce, dont les uns ont acquis l'immunité à l'aide de vaccinations, nous trouverons encore une fois la confirmation de la loi générale que nous venons d'esquisser. Lorsque chez un animal très sensible à l'action de quelque bactérie, par exemple à celle de la bactéridie du charbon, nous introduisons ces microbes sous la peau, nous voyons que la réaction phagocytaire ne se manifeste presque pas.

Il se produira à l'endroit de l'inoculation une inflammation avec transsudation d'un liquide clair, dans lequel les leucocytes n'arriveront pas du tout ou n'arriveront qu'en quantité minime ; dans ce liquide les bacilles charbonneux pousseront abondamment sans être gênés par les phagocytes. Si, au contraire, nous faisons la même in-

oculation à un mouton, un lapin ou à un cobaye, vaccinés contre le charbon, nous verrons qu'autour des bacilles il se produira une exsudation trouble à cause d'une énorme quantité de leucocytes. La réaction phagocytaire se manifeste dans ce cas d'une façon extraordinaire et les leucocytes englobent et détruisent les bactéridis au bout de quelques heures. Si, au lieu du bacille charbonneux, nous prenons quelque autre microbe infectieux, par exemple un streptocoque ou un pneumocoque, nous constaterons toujours la même règle, c. a. d. *phagocytose très faible ou nulle chez les individus sensibles et réaction phagocytaire des plus intenses chez des individus vaccinés.*

Les observations que je viens de vous esquisser ont conduit à penser que la réaction phagocytaire est le principal moyen de l'organisme pour se débarrasser des microbes nuisibles et que dans l'immunité naturelle ou acquise, aussi bien que dans la guérison des maladies infectieuses, ce sont les phagocytes qui détruisent les agents morbides. Mais contre cette interprétation de faits bien établis on a soulevé des objections nombreuses. Pendant longtemps on a pensé que les phagocytes n'étaient capables que d'englober des microbes morts, c. a. d. préalablement tués par les humeurs de l'organisme. On affirmait que le liquide sanguin possède un fort pouvoir bactéricide qui suffit pour détruire une grande quantité de microbes pathogènes. Une fois tués c.a. dire mis dans l'impossibilité de nuire à l'organisme, les cadavres des microbes étaient emportés par des phagocytes comme arriverait tout autre corps inerte. On soutenait même que les phagocytes étaient incapables d'englober les microbes à l'aide de leurs mouvements actifs et que ce sont les microbes eux-mêmes qui pénètrent dans l'intérieur des cellules phagocytaires. Cette opinion a été encore récemment défendue par M.M. VON BEHRING et MUCH 1) au sujet des bacilles charbonneux qui pénétreraient activement dans l'intérieur des cellules endothéliales. Il est vrai que ces auteurs n'ont appuyé leur affirmation par aucune donnée positive et comme il est bien établi que les leucocytes vivants englobent facilement les microbes vivants et morts, tandis que les leucocytes morts ne deviennent jamais le siège de microbes vivants, l'opinion de VON BEHRING et MUCH n'a pas besoin d'être discutée ici plus longtemps. Il a été un peu plus difficile de prouver que les phagocytes saisissent et s'incorporent des microbes vivants, mais la démonstration a pu être faite d'une façon précise. On a vu notamment que dans l'intérieur des leucocytes,

1) *Deutsche med. Wochenschrift* 1904.

retirés de l'organisme et soumis à des influences nuisibles pour ces cellules, mais favorables aux microbes, ceux-ci se reproduisaient et donnaient des cultures. L'observation des microbes qui conservent encore leur mobilité active après qu'ils ont été englobés confirme cette règle que les phagocytes sont bien aptes à s'incorporer les microbes en pleine activité. Du reste on ne soutient plus que la mort préalable des microbes est une condition nécessaire pour la phagocytose. On a dû aussi abandonner la théorie humorale de l'immunité dans les maladies infectieuses, d'après laquelle c'est grâce au pouvoir microbicide du liquide sanguin que l'organisme résiste aux attaques des agents pathogènes. On a si souvent constaté que cette propriété bactéricide des humeurs fait défaut dans l'organisme indemne qu'il est devenu impossible de soutenir la théorie basée sur elle.

Après avoir accepté que les liquides de l'organisme sont impuissants pour nous protéger contre l'attaque des microbes et que ce sont les phagocytes qui nous débarrassent de ces germes morbides, on a formulé une théorie nouvelle qui constitue une sorte de compromis entre les théories phagocytaires et humorales de l'immunité. On admet que les phagocytes remplissent bien le rôle de destructeurs des microbes; mais on pense qu'ils ne peuvent entrer en action qu'à condition que les microbes aient préalablement subis une sorte de préparation par une substance particulière, dissoute dans les humeurs de l'organisme. Il a été établi par M. J. BORDET que le sérum du sang des animaux vaccinés contre certains microbes, sans être bactéricide, facilite tout de même la destruction des bactéries et c'est pour cette raison qu'il lui a donné le nom de *substance sensibilisatrice.* Cette substance est dissoute dans le plasma sanguin et passe de là dans les exsudats; sans être trop sensible à l'action des températures élevées, elle perd son activité lorsqu'on la chauffe audessus de 60°. Nous n'avons pas besoin d'entrer ici dans la discussion de cette question si controversée, à savoir, si l'action sensibilisatrice de la substance, découverte par BORDET, est comparable à celle des mordants dans les teintures ou bien si elle favorise la destruction des microbes en entrant en combinaison chimique d'un coté avec les microbes et de l'autre coté avec la substance bactéricide proprement dite.

Ce q'il nous importe de savoir c'est l'action de la substance sensibilisatrice, désignée par M. EHRLICH et son école sous le nom d'*Ambocepteur*, sur les microbes. Il est bien établi qu'un liquide qui contient une grande quantité de cette substance non seulement ne

tue les microbes, mais même ne gène en rien leur fonctions vitales, ni leur pullulation. Récemment M. FRIEDBERGER 1) s'est occupé de cette question et a établi que les microbes imprégnés de substance sensibilisatrice non seulement ne subissent aucune entrave dans leurs propriétés vitales, mais même resistent au même degré à l'action des antiseptiques que les microbes normaux.

La substance sensibilisatrice de BORDET a été designée par nous sous le nom de *fixateur*, parce qu'elle se fixe sur les corps des microbes. Incapable de les avarier, elle facilite leur englobement par les phagocytes. Il a été à maintes reprises constaté que les phagocytes saisissent avec acharnement les microbes imprégnés de fixateurs, quoique bien vivants et virulents, en même temps qu'ils laissent intacts les microbes non sensibilisés par le fixateur, quoique préalablement tués. Tout récemment encore M. M. NEUFELD et RIMPAU 2) ont confirmé cette règle par rapport aux streptocoques et aux pneumocoques.

Les partisants de la théorie humorale de l'immunité ont beaucoup insisté sur l'importance des fixateurs qui préparent la réaction phagocytaire. Mais il a fallu tenir compte de ce fait que les humeurs de certains animaux vacinés ne contiennent que très peu ou même pas du tout de fixateurs, malgré que la phagocytose s'opère de la façon la plus intense, garantissant par cela l'immunité contre les microbes. Tel est le cas de cobayes vaccinés contre la bactéridie charbonneuse.

Les fixateurs font aussi très souvent défaut dans les humeurs des animaux normaux qui accusent une immunité naturelle vis-à-vis de certaines maladies infectieuses. MM. BORDET et GENGOU les ont cherché vainement dans un grand nombre de cas. Malgré ces constatations il ne manque pas d'observateurs qui insistent sur la présence constante de fixateurs dans les sérums normaux et qui vont même jusqu'à affirmer que la réaction phagocytaire n'est possible qu'après une préparation préalable des microbes par les fixateurs. On s'ingénie à trouver des méthodes délicates pour démontrer la présence de ces substances dans des exemples où la méthode de BORDET et GENGOU ne donne que des résultats négatifs. Ainsi M. WRIGHT à Londres a décrit sous le nom d'*opsoaine* une substance dans les sérums normaux qui corresponderait aux fixateurs et qui exercerait le même rôle

1) *Centralbl. f. Bacteriologie*, T. XXXVII, 1904, p. 125.
2) *Deutsche med. Wochenschrift* 1904, p. 1458.

préparatoire, indispensable pour que les phagocytes soient capables d'intervenir.

Pour résoudre cette question de principe, à savoir, si réellement la réaction phagocytaire ne peut se manifester autrement que vis-à-vis des microbes imprégnés de fixateurs, il a fallu trouver une méthode précise et simple. Voici celle que nous avons choisie.

On retire de l'humeur aqueuse à quelque animal de laboratoire, par exemple à un ou à plusieurs lapins. On la fait bouillir pour détruire toute trace de fixateurs qui ne supportent que des températures au dessous de 70°. Dans une série de godets remplis avec ce liquide, ne contenant pas sûrement de fixateurs, on lave des leucocytes que l'on a retirés du péritoine de cobayes. Au sixième lavage il ne reste qu'un petit nombre de ces globules blancs, délayés dans une quantité relativement très grande d'humeur aqueuse bouillie. Il ne reste qu'à ajouter à ce mélange un peu de culture fraiche de quelque microbe doué d'un certain pouvoir pathogène, par exemple du premier et du second vaccins charbonneux. La phagocytose ne se fait pas attendre longtemps. A une température convenable de 20° à 23° on voit des leucocytes ramper au milieu de bacilles et en saisir un nombre plus ou moins grand, de même façon que cela se fait dans des conditions normales. Ce fait impose la conclusion que *la réaction phagocytaire peut bien se passer du concours d'un fixateur circulant dans les humeurs*. Mais, nous objectera-t-on, comment la concilier avec cette donnée que pour la destruction des microbes il est nécessaire que la substance bactéricide proprement dite, résidant dans les phagocytes, se rencontre avec un fixateur? La contradiction n'est qu'apparente, car il a été démontré que les fixateurs sont les produits des phagocytes qui passent facilement dans les humeurs. Lorsque ces derniers, comme l'humeur aqueuse bouillie de notre expérience, n'en contiennent pas du tout, la préparation des microbes peut s'effectuer par les fixateurs inclus dans l'intérieur des phagocytes.

Mais même si, contrairement aux faits, on acceptait comme condition indispensable de la phagocytose, l'influence des fixateurs dissous dans les humeurs, il serait facile de s'assurer que des deux facteurs c'est la destruction intracellulaire des microbes qui joue de beaucoup le premier rôle dans la résistance de l'organisme. Il a été bien démontré que lorsque la réaction phagocytaire est entravée pour quelque temps seulement, la résistance de l'organisme fléchit et il succombe à l'action microbienne. Dans les expériences bien connues de MM. VALLIARD et ROUGET il suffit d'enfermer des spores tétaniques

dans des petits cubes d'agar pour faire éclater le tétanos mortel. Dans ce cas les humeurs parviennent bien jusqu'aux spores, mais les leucocytes, étant empêchés de pénétrer dans l'intérieur de l'agar, sont impuissants à gêner et à détruire les microbes. Si au contraire on introduit les mêmes spores sans agar, la phagocytose se produit à bref délai et l'animal reste sain et sauf. Le même résultat découle des expériences dans lesquelles la phagocytose est empêchée par l'action des narcotiques, tels que l'opium.

On pensait pendant un certain temps que l'agglutination des microbes par une substance dissoute dans les humeurs constituait aussi une condition indispensable à la phagocytose. Nous n'avons plus besoin de refuter cette opinion qui n'est plus soutenue par personne. Nous pouvons également ne pas discuter si l'action antitoxique des humeurs est nécessaire pour permettre la phagocytose. Pendant quelque temps on tendait à croire qu'il était ainsi, mais des faits très nombreux ont dû faire abandonner cette théorie. Dans l'exemple des spores tétaniques que nous venons de citer toute influence antitoxique est complètement éliminée.

Cherchant des objections de principe contre la théorie des phagocytes, on s'est arrêté à une considération d'ordre plutôt philosophique que scientifique. On a dit que l'acceptation de l'existence de cellules dont la fonction serait de détruire les agents morbides, supposerait une prédestination d'ordre téléologique. Comment admettre qu'il existe dans l'organisme des éléments particuliers, dont le but serait d'attendre l'arrivée des microbes pour leur faire la chasse au moment opportun? Il est facile de répondre à cette question. Les phagocytes se sont développés dans l'organisme et remplissent leur fonction protectrice suivant les mêmes lois générales qui ont amené le développement d'autres organes utiles, tels que les organes de la digestion. C'est la sélection naturelle qui a fait que les éléments utiles à l'organisme se sont conservés, tandis que les éléments nuisibles ont disparu ou sont en train de disparaître.

Mais, de même que les autres appareils de notre corps ne sont pas parfaits, de même la réaction phagocytaire est loin d'avoir atteint le dernier degré de son perfectionnement. Nos organes digestifs, indispensables à notre existence, sont capables de digérer des substances nuisibles en de causer ainsi notre empoisonnement. De même les phagocytes peuvent être nuisibles à notre santé, en détruisant les éléments précieux de notre corps. Dans le cours de la fièvre typhoïde les phagocytes ne font pas seulement la chasse aux microbes; ils s'attaquent

aussi aux cellules nerveuses du cerveau et aux fibres musculaires, affaiblis par la longue maladie. Les dégâts produits par les phagocytes peuvent donc être très graves et c'est dans toutes sortes de maladies atrophiques que leur rôle nuisible est manifeste. Il y a des atrophies d'organes devenus inutiles, et leur disparition est l'œuvre des phagocytes. Mais ces éléments, justement parce qu'ils agissent en dehors de toute prédestination, occasionnent souvent des pertes irréparables et c'est à eux qu'il faut attribuer le premier rôle dans l'atrophie des vieillards, dont les éléments affaiblis deviennent incapables de résister à la voracité des phagocytes.

De même que dans la fièvre typhoïde, les cellules cérébrales et les fibres musculaires affaiblis deviennent la proie facile des phagocytes, de même dans l'affaiblissement sénile les éléments du cerveau, des muscles, du foie et des reins sont attaqués et dévorés par la catégorie des phagocytes, connue sous le nom des *macrophages*. Dans cette lutte entre les cellules du même organisme, les macrophages manifestent une telle suractivité qu'ils n'épargnent même pas le pigment de nos cheveux et nos poils; ils le saisissent et l'emportent loin, provoquant ainsi le blanchiment.

Ce n'est donc pas seulement dans les maladies infectieuses, mais aussi dans les maladies atrophiques que le rôle des phagocytes est des plus importants et je prévois que la jeune génération des médecins, dont vous êtes, verra les traités d'anatomie et d'histologie pathologiques se transformer en un récit de la lutte entre les microbes et les phagocytes d'un coté, et entre les éléments nobles de l'organisme et les macrophages de l'autre. Car c'est cette lutte qui est le fond essentiel des phénomènes pathologiques.

Mais il ne faut pas attendre si longtemps pour voir l'application des notions sur les réactions phagocytaires en médecine. Déjà la grande majorité des savants ont accepté le rôle important de la phagocytose. Quelques uns soutiennent que cette fonction est sous la dépendance des propriétés humorales, telle que le pouvoir fixateur de certaines substances, dissoutes dans les plasmas. Mais même malgré cette restriction, les phagocytes présentent le principal moyen de l'organisme pour la destruction des microbes. Ce sont les phagocytes qui nous protègent contre l'attaque de ces agents morbides et qui nous en débarrassent pendant la guérison. Et lorsqu'ils sont impuissants à les détruire définitivement, au moins ils les maintiennent dans un état inoffensif dans leur intérieur. C'est ainsi que se passent les choses lorsqu'un convalescent de diphtérie ou de pneumonie renferme dans son corps

des microbes vivants qui peuvent devenir une menace pour son entourage. C'est par le même mécanisme que les spores tétaniques sont impuissantes à nuire lorsqu'elles se trouvent renfermées dans les phagocytes. Mais, lorsque ces derniers subissent un affaiblissement soit à la suite d'un coup de soleil pendant une marche forcée, soit par une autre cause quelconque, les microbes prennent le dessus et ne tardent pas à provoquer le tétanos.

D'après les données que nous venons de résumer il est évident que tout ce qui touche à la réaction phagocytaire doit être soigneusement surveillé. Aussi l'observation de la phagocytose dans les maladies infectieuses acquiert tous les jours une importance croissante. Récemment encore M. BUMM 1), professeur d'obstétrique à Berlin, a insisté sur l'utilité de cette observation dans le courant de la fièvre puerpérale dans un but de pronostic. Il a constaté que lorsque dans les exsudats un grand nombre de streptocoques se trouvent englobés dans les phagocytes, on a le droit de prévoir une issue heureuse, tandis que dans les cas où ces exsudats contiennent surtout des streptocoques libres et où la phagocytose est nulle ou rare le pronostic devient beaucoup plus grave.

Comme vous voyez, on est loin de cette opinion sur laquelle on insistait autrefois et d'après laquelle les phagocytes constituent un excellent milieu de culture pour les microbes et en plus servent de véhicules pour les transporter et les disséminer dans l'organisme.

Puisque les phagocytes sont si importants dans la lutte contre les infections, il est tout naturel qu'on les protège et que l'on essaye de les renforcer. Autrefois, lorsque dans les maladies infectieuses on ne visait que les microbes, on cherchait surtout à les détruire par les antiseptiques. Mais on s'est apperçu que ces substances affaiblissent en même temps la résistance des cellules de notre corps et que celles-ci souffrent plus de l'action de l'antiseptique que les microbes eux-mêmes. Ainsi a-t-on remplacé la méthode antiseptique en chirurgie et en médecine par une méthode d'asepsie qui sert à éloigner mécaniquement les microbes sans nuire aux phagocytes et aux autres éléments vivants de l'organisme. Dans ces derniers temps on est même allé encore plus loin. On a essayé de renforcer la réaction phagocytaire par l'introduction dans l'organisme opéré de substances qui ont le pouvoir d'attirer un grand nombre de globules blancs. Ainsi un chirurgien parisien, M. RAYMOND PETIT 2) injecte dans le péritoine

1) *Berliner klin. Wochenschrift*, 1904.

2) *Annales de l'institut Pasteur*, juin 1904 et *Revue de Gynécologie et de Chirurgie abdominale*, 1904, n°. 4.

et dans la plèvre de ses opérés du sérum sanguin de cheval, un liquide qui excite la chimiotaxie positive des leucocytes, et les attire en masse dans ces cavités. Grâce à cette méthode il a obtenu de rès bons résultats dans sa pratique. Dans un cas de fibromes utérins avec pelvi-péritonite suppurée l'ouverture du ventre a fait voir des lesions tellement graves que l'opérateur hésitant était sur le point de refermer l'abdomen, jugeant les lésions trop étendues pour les ressources de l'art. Cependant il s'est décidé à opérer et pour assurer le succès il versa dans le bassin environ 30 grammes de sérum de cheval chauffé à 56°. Dans ces conditions la guérison s'est effectuée d'une façon extraordinairement rapide et la malade ne tarda pas à faire des promenades même en bicyclette.

Le célèbre chirurgien de Breslau, M. von miculicz, se sert d'une méthode analogue. Il obtient une considérable augmentation de globules blancs, en injectant 12 heures avant l'opération une solution d'acide nucléinique dans le tissu souscutané. Cette leucocytose, allant jusqu' à 24000 globules blancs par millimètre cube, favorise la guérison postopératoire.

Le sérum de cheval et l'acide nucléinique non seulement ne sont pas des antiseptiques, mais constituent au contraire un excellent milieu de culture pour les microbes. Qui pourrait croire, il n'y a pas longtemps encore, à l'emploi efficace de telles substances? Eh bien, depuis que l'on s'est persuadé que dans les maladies infectieuses ce n'est pas seulement le microbe qu'il faut viser, mais aussi les éléments vivants qui s'opposent à eux, une telle transformation de procédés est tout-à-fait logique.

Et nous ne sommes qu'au début. Lorsqu'on connaîtra mieux la physiologie des phagocytes, on cherchera des méthodes pour augmenter l'activité de ces éléments dans la lutte contre les microbes et on cherchera d'autres pour préserver contre l'attaque des phagocytes les cellules nobles de notre corps. En poursuivant ce but il faudra tenir compte de ce que les phagocytes sont non seulement les destructeurs des microbes, mais qu'ils sont capables aussi de s'incorporer des poisons solubles et de les rendre inoffensifs. Leur rôle n'en devient que plus important.

Seulement, pour résoudre tout le problème il faudra encore un grand nombre de recherches nouvelles et patientes. Je souhaite de tout mon cœur que la jeune génération à laquelle vous appartenez, contribue glorieusement à sa solution.